



АНДРЕЕВА ОЛЬГА ВАЛЕРЬЕВНА

**РЕАКЦИИ КЕТОГРУППЫ ИЗОСТЕВИОЛА И ЕГО КОМПЛЕКСЫ
С МОЛЕКУЛАМИ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

02.00.03-Органическая химия.

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань 2003

Работа выполнена в лаборатории химии природных соединений Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Казанского научного центра Российской Академии Наук.

Научные руководители

доктор химических наук,
В.Е. Катаев

доктор химических наук, профессор
В.А. Альфонсов

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,
профессор
И.С. Антипин

доктор химических наук,
доцент
Л.Е. Никитина

Ведущая организация:

Институт технической химии
УрО РАН, г. Пермь

Защита диссертации состоится "16" мая 2003 г. в 40⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета К 212.081.04. при Казанском государственном университете по адресу: 420008, г.Казань, ул. Кремлевская, 18. Казанский государственный университет им. В.И.Ульянова-Ленина, НИХИ им. А.М. Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Казанского государственного университета им В.И.Ульянова-Ленина.

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, КГУ, Научная часть.

Автореферат диссертации разослан "17" апреля 2003 г.

Ученый секретарь
диссертационного Совета
кандидат химических наук,
доцент



Зазыбин А.Г.

Актуальность работы. В последние десятилетия значительное внимание исследователей привлекает к себе область химии, получившая название супрамолекулярная химия. Объектом изучения этой химии являются процессы молекулярного распознавания и связывания различных химических объектов, приводящие к образованию супрамолекулярных частиц за счет нековалентных аттрактивных межмолекулярных взаимодействий. Синтез и изучение молекул-рецепторов, способных взаимодействовать по типу "гость-хозяин", являются необходимым этапом развития супрамолекулярной химии. На роль "хозяина" было опробовано множество органических соединений синтетического и природного происхождения: каликсарены, макрогетероциклические системы, декстрины, сахара, холестерные кислоты и т.д. В литературе описаны определенные достижения по связыванию этими рецепторами азотсодержащих ароматических гетероциклов, замещенных глюкопиранозидов, различных ДНК и пр. Если говорить о природных соединениях, то их привлекательной особенностью, обеспечивающей селективность в молекулярном распознавании, является наличие у большинства из них жесткого углеводородного каркаса специфической формы, нескольких реакционноспособных групп, способных к химической трансформации, а также наличие хиральных центров.

Поиск новых платформ для создания молекулярных рецепторов на основе природных соединений является актуальной задачей. В этой связи наше внимание привлечено изостевиол — дитерпеноид, выделяемый нами из растения *Stevia rebaudiana Bertonii*. Он имеет хиральный жесткий тетрациклический углеводородный каркас специфической геометрии, реакционноспособные карбоксильную и кетонную группы, то есть в принципе сам мог бы выполнять роль рецептора. С другой стороны, одним из этапов создания молекулярных рецепторов на основе новой молекулярной структуры, как правило, является изучение реакционной способности базового соединения, в нашем случае изостевиола, получение стартовых соединений, которые могли бы стать "строительными блоками" для создания рецепторов.

Целью данной диссертационной работы является изучение реакционной способности кетогруппы изостевиола, получение соответствующих реакционноспособных производных по атому C¹⁶ цикlopентанового кольца, а также исследование способности к молекулярному распознаванию и связыванию самого изостевиола.

Научная новизна. Впервые проведено систематическое исследование реакционной способности кетогруппы изостевиола. Установлено, что взаимодействие изостевиола с семикарбазидом, 2,4-динитрофенилгидразином, бензиламином, гидроксиламином протекает с образованием иминов в положении C¹⁶. В результате образуются исключительно ϵ -стереоизомеры. Восстановление изостевиола и его метилового эфира боргидридом натрия протекает регио- и стереоселективно по кетонной группе с образованием 16-гидроксипроизводных. Впервые показано, что взаимодействие метилового эфира изостевиола и его оксима в суперосновной среде (ДМСО, КОН) при использовании большого избытка 1,3-дибромпропана, приводит к образованию метилового эфира 15-бром изостевиола. Впервые найдено, что изостевиол представляет собой новый тип молекулярных рецепторов на основе дитерпенового каркаса и способен образовывать индивидуальные молекулярные кристаллические комплексы с рядом ароматических соединений.

Практическая значимость работы. Свойство изостевиола образовывать молекулярные комплексы с молекулами ароматических соединений может быть использовано для разделения их регио- и стереоизомеров. Полученные производные изостевиола по атому C¹* цикlopentanового кольца могут быть использованы в качестве "строительных блоков" для создания нового типа молекулярных рецепторов на основе изостевиола.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы были представлены на следующих конференциях: II Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра КГУ "Материалы и технологии XXI века" (Казань, 2001), III Всероссийская конференция молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии" (Саратов, 2001), III Международная конференция "Химия высокоорганизованных веществ и научные основы нанотехнологии" (С.-Петербург, 2001), Международные симпозиумы по молекулярному дизайну и синтезу супрамолекулярных архитектур (Казань, 2000, 2002), Всероссийские конференции "Химия и технология растительных веществ" (Сыктывкар 2000, Казань, 2002), Молодежная научная школа по органической химии (Екатеринбург, 2000), итоговая конференция Казанского Научного Центра РАН (Казань, 2000, 2001).

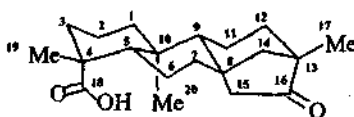
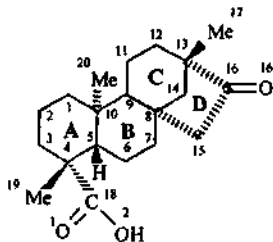
Публикации. По материалам диссертации имеется 13 публикаций, в том числе 7 статей в российских и международных изданиях и 6 тезисов конференций различного уровня.

Объем и структура работы Работа оформлена на 203 страницах, содержит 2 таблицы, 51 рисунок, 40 ЯМР и ИК спектров. Она состоит из введения, трех глав, вывода, списка цитируемой литературы, включающего 118 наименования. Первая глава представляет собой литературный обзор публикаций, посвященных комплексам "гость-хозяин", образуемым холевыми кислотами. В главе 2, состоящей из 8 разделов, обсуждаются результаты собственных исследований реакционной способности изостевиола и его способности связывать ароматические соединения. Глава 3 представляет собой описание экспериментальной части работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Изостевиол

Дитерпеноид изостевиол получается нами кислотным гидролизом суммы гликозидов, содержащихся в растении *Stevia Rebaudiana Bertony*, в результате происходящей в кислой среде изомеризации агликona гликозидов, дитерпеноида стевиола.

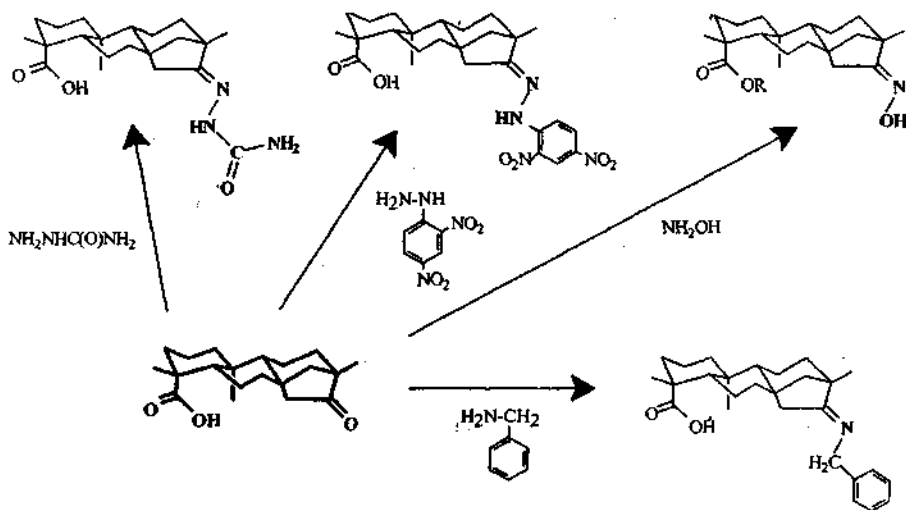


Изостевиол

На наш взгляд, изостевиол является хорошей платформой для создания молекулярных рецепторов. Во-первых, он имеет жесткий тетрациклический углеводородный каркас на котором закреплены по одну его сторону две реакционноспособные группы — карбоксильная и кетонная. Причем отметим, что геометрия изостевиольного каркаса специфична (транс-сочленение циклов А и В) и отличается от геометрии холевых кислот (цис-сочленение циклов А и В). Во-вторых, изостевиол является индивидуальным природным энантиомером.

2. 16-Имины изостевиола

Характерными реакциями на кетогруппу являются реакции с азотистыми основаниями. При взаимодействии семикарбида и 2,4-динитрофенилгидразина



с изостевиолом с хорошими выходами нами были получены соответствующие гидразоны. Нагреванием изостевиола в избытке бензиламина был получен соответствующий бензилимин. Взаимодействие изостевиола с солянокислым гидросиламином в безводном пиридине приводит к образованию продукта, который при перекристаллизации из водного метанола образует два вида кристаллов — игольчатых и призматических. Эти кристаллы различаются и по температуре плавления (253°C и 247°C соответственно), и по своим спектральным характеристикам. Методом РСА было установлено, что оба типа кристаллов представляют собой один и тот же *E*-изомер 16-оксима изостевиола и различаются наличием кристаллизационной воды. Проведение этой же реакции в водно-спиртовом растворе приводит к образованию только гидрата оксима изостевиола.

3. Продукты восстановления изостевиола.

Из литературы известно, что восстановление циклических кетонов циклогексанового или терпенового (караноны) рядов приводит к образованию смеси двух структурно изомерных спиртов. Считается, что механизм этой реакции заключается

в нуклеофильной атаке комплексными гидридами металлов с наименее пространственно затрудненной стороны исходного кетона. Подтверждением этого механизма являются исследованные нами реакции восстановления изостевиола борогидридом натрия и литийалюмогидридом.

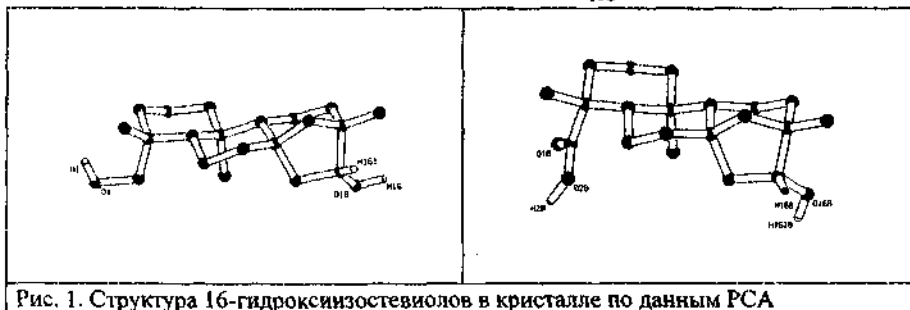
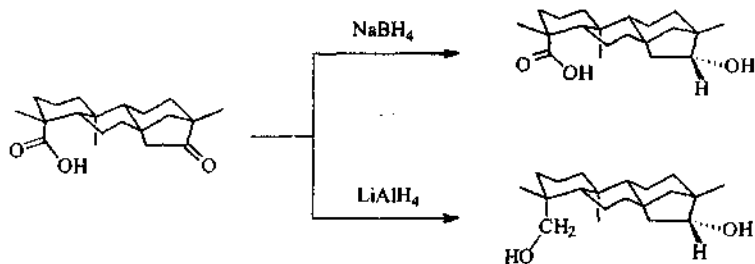
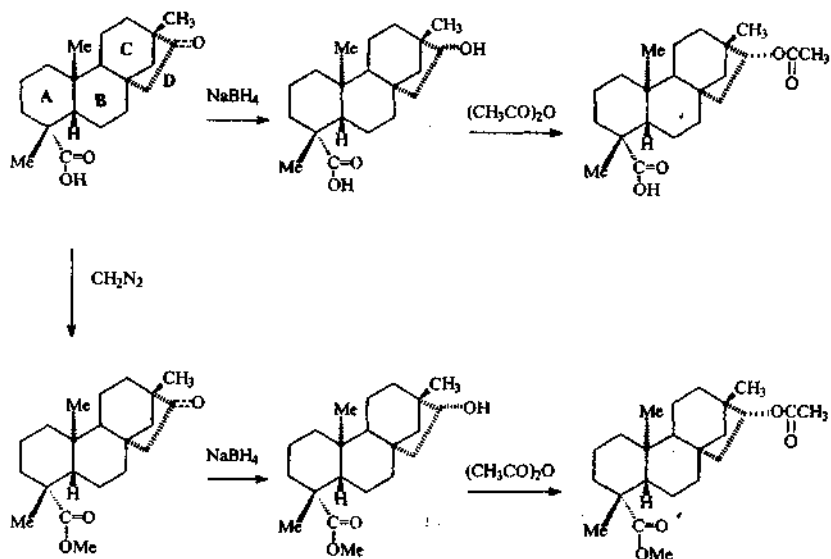


Рис. 1. Структура 16-гидроксиизостевиолов в кристалле по данным РСА

Реакции идут стереоспецифично. Согласно данным ЯМР ^1H и рентгеноструктурного анализа образуются спирты, имеющие (R)-конфигурацию атома C^{16} . Вероятной причиной стереоспецифичности является большая стерическая перегруженность реакционного центра со стороны кольца С и металлической группы C^{20} . Взаимодействие изостевиола с литийалюмогидридом протекает с одновременным восстановлением как кетонной, так и карбоксильной групп одновременно. Однако при отсутствии региоселективности стереоспецифичность сохраняется. Атом C^{16} также имеет (R)-конфигурацию. Строение и структура полученного диола установлены данными ИК, ПМР, масс-спектрологии и РСА.

Известно, что ацетаты спиртов, как менее полярные продукты, разделяются методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) эффективней, чем сами спирты, что позволяет обнаружить в реакционной смеси даже небольшие примеси другого изомерного спирта. Мы проацелировали уксусным ангидридом сырые продукты реакции восстановления изостевиола и его метилового эфира и не обнаружил в реакционной смеси второго стереоизомерного продукта. Рентгеноструктурный анализ полученных ацетатов подтвердил образование исключительно стереоизомера с (R)-конфигурацией атома C^{16} . Таким образом, восстановление кетогруппы изостевиола и его метилового эфира комплексными гидридами металлов протекает стереоспецифично.



Синтезированные 16-гидроксиизостевиолы имеют в кристалле слоистую упаковку с чередующимися липофильными (области ван-дер-ваальсовых контактов внешних липофильных сторон изостевиольных каркасов) и гидрофильными (области в которых расположены полярные группы) зонами. Образование таких слоистых структур способствует включению в кристалл молекул растворителей (воды или метанола), "связывающих" эти слои.

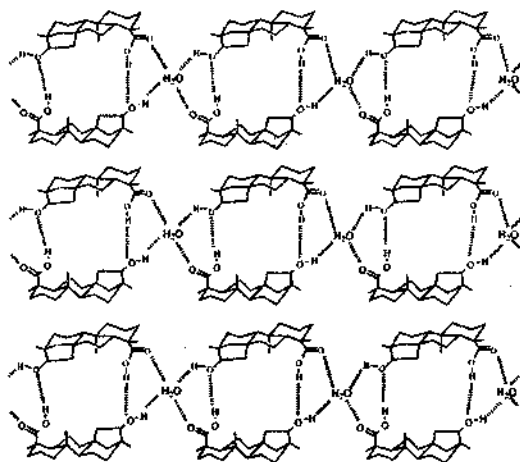


Рис. 2. Структура гидрата 16-гидроксиизостевиола в кристалле по данным РСА

4. Взаимодействие изостевиола и его производных с 1,3-дибуомпропаном.

С целью получения бис-изостевиольных производных, в которых изостевиольные каркасы "сшиты" по атому C^{16} с ориентацией "голова к голове", была предпринята попытка алкилирования 16-оксима изостевиола (2) в суперосновной среде (DMCO, KOH) с помощью 1,3-дибромпропана.

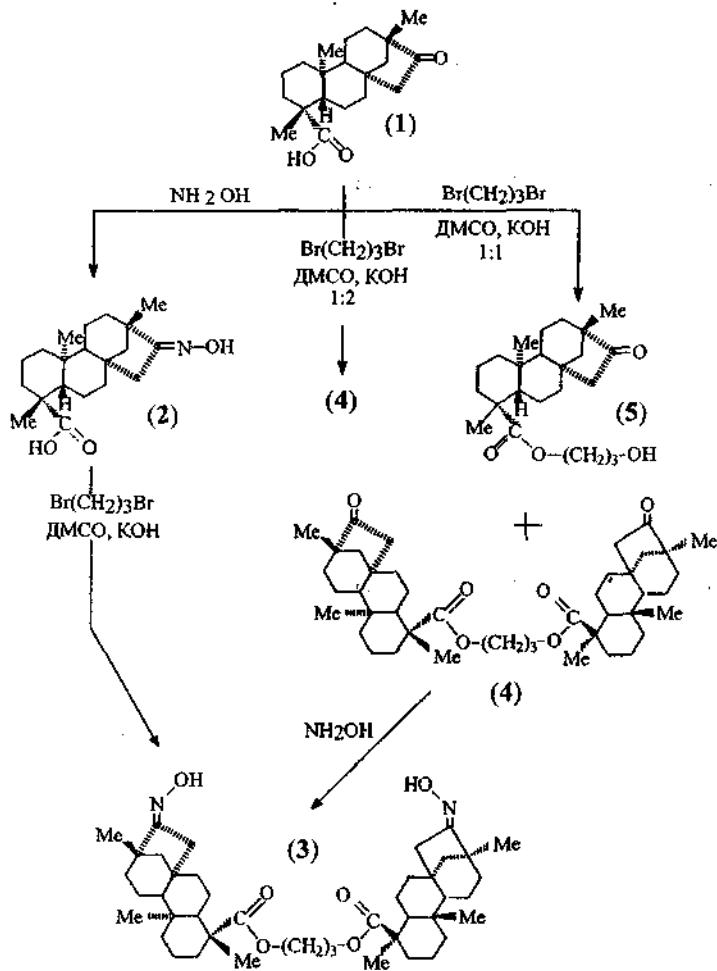


Схема 1. Взаимодействие изостевйола и 16-оксима изостевиола с 1,3-дибромпропаном

16-Оксим изостевиола (2) имеет две реакционноспособные группировки и алкилирование могло пройти как по оксимной, так и по карбоксильной группе. Однако, согласно данным ТСХ и ИК-спектроскопии, взаимодействие оксима (2) с 1,3-дибромпропаном привело к образованию лишь одного продукта - 1,3-бис(16-

гидроксиминоизостевиоилокси)пропана (3) — структуры, в которой изостевиольные каркасы сшиты по атому C^{18} с ориентацией "голова к голове". Таким образом, в использованных условиях протекает этерификация карбоксильной группы изостевиола, а оксимная группировка не затрагивается. Сам изостевиол (1) реагирует с 1,3-дибромпропаном с образованием бис-изостевиольного производного (4), которое при взаимодействии с гидроксиламином в водно-спиртовой среде образует тот же дизфир пропандиола (3). Чтобы избежать алкилирования по карбоксильной группе, мы провели реакцию 1,3-дибромпропана с метиловым эфиром 16-оксима изостевиола (6). Совершенно неожиданно из реакции, проведенной в условиях восьмикратного избытка 1,3-дибромпропана и температуре кипения реакционной смеси, был выделен метиловый эфир 15-бромизостевиола (7), имеющий по данным РСА (S)-конфигурацию атома C^{15} . Второй стереоизомер в реакционной смеси нами не обнаружен.

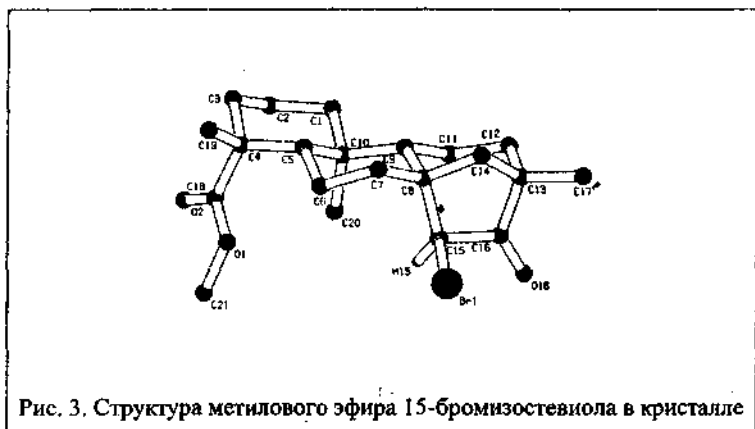
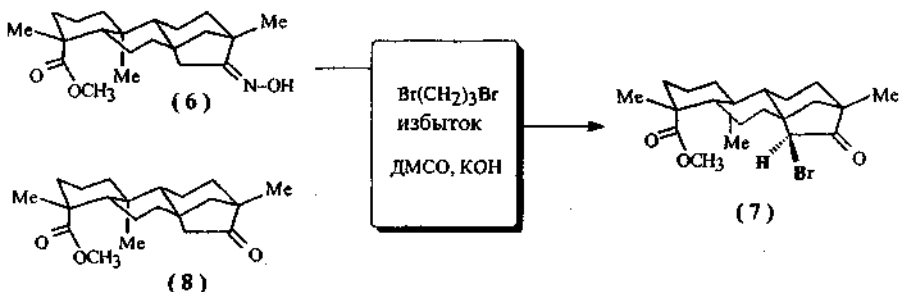
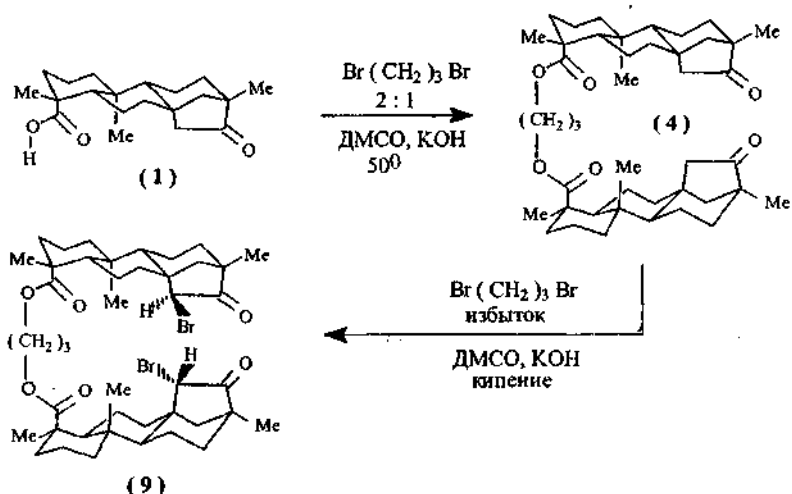


Рис. 3. Структура метилового эфира 15-бромизостевиола в кристалле

Мы предположили, что такое необычное течение реакции может быть связано с достаточно сложным многостадийным характером взаимодействия оксимного фрагмента изостевиола с 1,3-дибромпропаном. В этом случае можно было бы ожидать, что при замене оксимной группы в молекуле эфира изостевиола на кетонную 15-бромизостевиол образовываться не будет. Однако оказалось, что взаимодействие метилового эфира изостевиола (8) с 1,3-дибромпропаном в аналогичных реакционных условиях приводит к образованию этого же стереоизомера метилового

эфира 15-бромизостевиола с (S)-конфигурацией атома C¹⁵. Можно предположить, что при проведении реакции с соединением (6), вероятно сначала происходит гидролиз оксимной группы до кетонной, и именно из метилового эфира изостевиола (8) образуется конечный продукт (7). Таким образом, получается, что 1,3-дибромпропан, проявляющий в реакциях с нуклеофилами, как правило, алкилирующие свойства, в данном случае выступает по отношению к α-углеродному атому кетогруппы изостевиола в качестве бромлирующего реагента. Насколько нам известно, 1,3-дибромпропан в таком качестве ранее в литературе не упоминался. Безусловно, выяснение схемы протекания реакции требует дальнейшего специального исследования.

Как уже было описано выше, взаимодействие изостевиола (1) с 1,3-дибромпропаном при соотношении реагентов 1:1 или 2:1 приводит к образованию бис-изостевиольного производного (4) типа "голова к голове", в котором изостевиольные каркасы сшиты по атомам C¹⁸. Мы обнаружили, что если продолжить эту реакцию, добавив избыток 1,3-дибромпропана, то с выходом 52% получается 1,3-бис(15-бромоизостевиоилокси)пропан (9). Согласно данным PCA, в этом соединении оба атома C¹⁵ также имеют (S)-конфигурацию.



Таким образом, нами разработан удобный одностадийный метод синтеза бромированного в положение C¹⁵ бис-изостевиольного производного, которое может быть использовано в качестве "строительного блока" для дальнейшего синтеза макроциклов.

5. Комплексы изостевиола с молекулами ароматических гостей

В результате реакции изостевиола с анилином было получено индивидуальное кристаллическое соединение, которое не являлось ни исходным изостевиолом, ни ожидаемым продуктом иминной структуры. С помощью PCA было установлено, что полученное соединение является молекулярным комплексом изостевиола с анилином состава 2:1. Супрамолекулярная структура этого комплекса представляет собой хиральные двойные спирали, каждая ветвь которых образована молекулами

изостевиола. Между ветвями спиралей расположены молекулы анилина (Рис. 4). Каждая двойная спираль связана с другими спиральями за счет межмолекулярных водородных связей между двумя молекулами изостевиола, принадлежащими к различным спиральям.

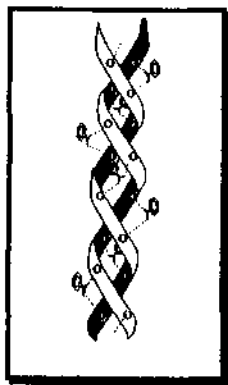
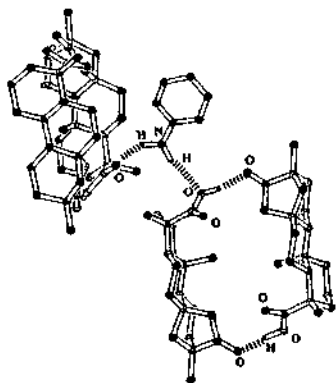


Рис. 4. Часть кристаллической упаковки комплекса изостевиола с анилином и схематичное изображение двойной спирали в этом комплексе

Первоначально было предположено, что образование такого комплекса обусловлено межмолекулярными водородными связями аминогруппы анилина с кислородами карбоксильных групп двух молекул изостевиола, лежащих на ветвях спирали (Рис. 4). Однако оказалось, что причина не в этом. В дальнейшем мы полу-

чили изоструктурные комплексы изостевиола с гостями (бензол, толуол, этилбензол, нафталин, ксилолы, диметиланилин), которые в принципе не способны к образованию водородных связей классического типа. Следует отметить, что сам изостевиол (без молекул гостей), являясь кетокислотой, образует в кристалле "циклические кислотные" димеры, характерные для карбоновых кислот (энергия водородной связи двух карбоксильных групп равна 16 ккал/моль) (Рис. 5). При образовании комплексов изостевиола с ароматическими гостями эти димеры разрушаются и обра-



Рис. 5. "Циклический кислотный" димер, образуемый молекулами изостевиола

зуются димеры типа "голова к хвосту" (Рис. 4) энергия водородных связей которых согласно расчетам (метод РМЗ) в 4 раза меньше, то есть составляет 4 ккал/моль. Образование менее прочных димеров должно быть каким-то образом скомпенсировано, иначе комплексы не образовывались бы. Выяснение причин образования

комплексов изостевиола с ароматическими гостями требует дальнейших специальных исследований.

Свойство изостевиола образовывать комплексы с ароматическими гостями мы попытались использовать для молекулярного распознавания и разделения изомеров различных ароматических соединений. Возможность разделения региоизомеров была показана нами на примере замещенных бензолов. Изостевиол образует молекулярные комплексы с индивидуальными орто-, мета-, пара-ксилолами и этилбензолом. Однако по данным ГЖХ, из эквивалентной смеси этих соединений изостевиол связывает в комплекс региоизомерные ксилолы в неравных количествах. Из смеси толуол-бензол 50:50, по данным спектроскопии ПМР и ГЖХ, изостевиол предпочтительно связывает толуол и соотношение гостей в комплексе составляет 70:30. Изостевиол способен также распознавать и региоизомеры нитроанилина. Он связывает орто- и мета-изомеры, образуя молекулярные комплексы, изоструктурный ранее полученным, но не связывает пара-изомер.

При изучении способности изостевиола к хиральному молекулярному распознаванию, в качестве субстрата был использован рацемат α -фенилэтилового спирта. Методами ЯМР, ИК спектроскопии и рентгеноструктурного анализа было установлено, что изостевиол образует с α -фенилэтиловым спиртом комплекс состава 2:1. Примечательно, что, как и во всех предыдущих случаях, супрамолекулярная структура этого комплекса также состоит из хиральных двойных спиралей. К сожалению, метод РСА не позволил пока определить абсолютную конфигурацию молекулы гостя, поскольку в кристалле она сильно разупорядочена, однако удельное вращение раствора комплекса изостевиола с α -фенилэтиловым спиртом составило $[\alpha]_D^{20} = -31^\circ$, тогда как оптическое вращение чистого изостевиола составляет $[\alpha]_D^{20} = -81^\circ$. Этот факт позволяет надеяться, что изостевиол связал в комплекс лишь один из энантиомеров α -фенилэтилового спирта.

Нами получены молекулярные комплексы изостевиола с соединениями, содержащими кратные связи — бензальдегидом и стиролом. Оказалось, что они изоструктурны другим комплексам изостевиола с ароматическими молекулами. Можно предположить, что плоские молекулы бензальдегида и стирола находятся в этих комплексах в хиральном окружении двойных спиралей, образованных молекулами изостевиола, вследствие чего энантиофасциальные стороны молекул гостей становятся неэквивалентными и подход реагента к ним будет иметь разную вероятность. Это позволяет надеяться на возможность использования изостевиола в качестве жесткой хиральной молекулярной матрицы для энантиоселективного синтеза.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ.

1. Впервые, с целью получения новых реакционноспособных производных дитерпенового ряда, проведено систематическое исследование реакционной способности кетогруппы изостевиола, в результате которого:

а) Взаимодействием изостевиола с семикарбазидом, 2,4-динитрофенил-гидразином, бензиламином, гидроксиламином получены соответствующие 16-имины изостевиола. Реакции протекают с образованием исключительно *E*-стереоизомеров.

б) Впервые показано, что восстановление изостевиола и его метилового эфира боргидридом натрия протекает регио- и стереоспецифично по кетогруппе с образованием исключительно 16-Л-гидрокси производных. Взаимодействие изостевиола с алюмогидридом лития протекает стереоспецифично по атому C^{16} , но не региоселективно — восстанавливаются как кетонная, так и карбоксильная группы.

в) Впервые обнаружено, что синтезированные производные изостевиола по атому C^{16} образуют кристаллические сольваты с водой (16-оксим изостевиола, 16-гидроксиизостевиол, 16,18-дигидроксиизостевиол) и метанолом (16-бензилимин изостевиола).

д) Впервые показано, что взаимодействие метилового эфира изостевиола и его оксима в суперосновной среде (ДМСО, КОН) при использовании восьмикратного избытка 1,3-дибромпропана, приводит к образованию метилового эфира 15-бромизостевиола.

2. Установлено, что изостевиол представляет собой новый тип молекулярных рецепторов, отличительной структурной особенностью которого является наличие тетрациклического дитерпенового каркаса:

а) Изостевиол образует с рядом ароматических соединений (16 соединений) индивидуальные молекулярные комплексы состава 2:1. Показано, что для образования такого типа комплексов наличие в молекулах гостя полярных групп или групп, способных к образованию водородных связей, необязательно.

б) Супрамолекулярная структура этих комплексов в кристалле представляет собой хиральные двойные спирали, состоящие из молекул изостевиола, в полосках между ветвями которых располагаются молекулы гостей.

в) способность изостевиола образовывать комплексы с ароматическими соединениями может быть использована для разделения их регио- и стереоизомеров

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. V.A.Alfonsov, G.A.Bakaleynik, A.T.Gubaidullin, V.E.Kataev, G.I.Kovyljaeva, A.I.Kononov, I.A.Litvinov, I.Ju.Strobykina, O.V.Andreeva, M.G.Korochkina. Molecular complex of isosteviol with aniline // Mendeleev Comm. - 1999. -N 6. - 227-228.
2. В.А.Альфонсов, Г.А.Бакалейник, А.Т.Губайдуллин, В.Е.Катаев, Г.И.Ковыляева, А.И.Коновалов, И.А.Литвинов, И.Ю.Стробыкина, С.И.Стробыкин, О.В.Андреева, М.Г.Корочкина. Химия и структура дитерпеновых соединений кауренового ряда. Сообщение 2. Восстановление изостевиола // ЖОХ. - 2000. - Т. 70. Вып. 6. - С. 1018-1025.
3. Р.Р.Шагидуллин, Л.В.Авваакумова, В.А.Альфонсов, Г.А.Бакалейник, А.Т.Губайдуллин, В.Е.Катаев, Г.И.Ковыляева, А.И.Коновалов, И.А.Литвинов, И.Ю.Стробыкина, С.И.Стробыкин, О.В.Андреева, М.Г.Корочкина. Химия и структура дитерпеновых соединений кауренового ряда. Сообщение 3. Молекулярный Н-комплекс изостевиола с анилином // ЖОХ. - 2000. - Т. 70. Вып. 6. - С. 1026-1034.
4. В.А.Альфонсов, Г.А.Бакалейник, А.Т.Губайдуллин, В.Е.Катаев, Г.И.Ковыляева, А.И.Коновалов, И.А.Литвинов, И.Ю.Стробыкина, О.В.Андреева, М.Г.Корочкина. Химия и структура дитерпеновых соединений кауренового ряда. Сообщение IV. Ацилирование продуктов восстановления кетогруппы изостевиола//ЖОХ. - 2001. - Т. 71. Вып. 7. - С. 1213-1218.
5. Vladimir E. Kataev, Vladimir A. Alfonsov, Galina I. Kovyljaeva, Galina A. Bakaleynik, Irina Yu. Strobykina, Olga V- Andreeva, Maya G. Korochkina, Aidar T. Gubaidullin, Igor A. Litvinov, and Alexander I. Kononov. Supramolecular Structures on a Basis of Diterpenes of the Kaurane Series // Chemistry and Computational Simulation. Butlerov Communications, - 2000. - No.3
6. В.А.Альфонсов, В.Е.Катаев, Г.И.Ковыляева, Г.А.Бакалейник, И.Ю.Стробыкина, О.В.Андреева, М.Г.Корочкина, О.И.Милицина, Д.В.Бескровный, А.Т.Губайдуллин, И.А.Литвинов, А.И.Коновалов. Стевиозид из растения *Stevia rebaudiana* Bertoni - перспективный продукт природного происхождения. // Chemistry and Computational Simulation. Butlerov Communications. - 2001. - No 5.
7. O.V. Andreeva, V.A. Alfonsov, V.E. Kataev., A.T. Gubaidullin, I.A. Litvinov, and A.I. Kononov. Molecular Complex of Isosteviol with the Substituted Benzenes // Chemistry and Computational Simulation. Butlerov Communications. - 2001. - No 3.
8. Андреева О.В., Корочкина М.Г., Бескровный Д.В., Милицина О.И., Литвинов И.А., Альфонсов В.А., Катаев В.Е. Изостевиол и супрамолекулярные структуры на его основе // II Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета. Материалы и технологии XXI века. Казань 5-6 декабря 2001г. С. 6.

9. Литвинов И.А., Альфонсов В.А., Катаев В.Е., Ковыляева Г.И., Бакалейник Г.А., Стробыкина И.Ю. Андреева О.В., Корочкина М.Г., Милицина О.И., Бескровный Д.В., Губайдуллин А.Т., Коновалов А.И. Комплексы "гость-хозяин" на основе изостевиола - путь к разделению рацемических смесей в процессе кристаллизации // III Международная конференция, "Химия высокоорганизованных веществ и научные основы нанотехнологии". С.-Петербург. 25-29 июня 2001г. Авторефераты докладов. - С.342-344.
10. Бескровный Д.Б., Андреева О.В., Корочкина М.Г., Альфонсов В.А., Катаев В.Е., Литвинов И.А., Милицина О.И. Молекулярные комплексы на основе изостевиола с замещенными бензолами. // III Всероссийская конференция молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии" Саратов. 3-5 сентября 2001г. Тезисы докладов. С.84.
11. В.А. Альфонсов, В.Е. Катаев, О.В. Андреева, Г.А. Бакалейник, Г.И. Ковыляева, А.И. Коновалов, И.Ю. Стробыкина. Изостевиол из растения *Stevia rebaudiana Bertoni* — новый тип селективных молекулярных рецепторов // Материалы II Всероссийской конференции "Химия и технология растительных веществ. - Казань. - 24-27 июня 2002 г. - С. 47.
12. О.В. Андреева, Д.В. Бескровный, В.А. Альфонсов, В.Е. Катаев, А.Т. Губайдуллин, И.А. Литвинов, Г.И. Ковыляева, Г.А. Бакалейник, И.Ю. Стробыкина. Рецепторная активность изостевиола в отношении молекул простейших ароматических соединений // Материалы II Всероссийской конференции "Химия и технология растительных веществ. Казань. 24-27 июня 2002 г. - С. 49.
13. V.A. Alfonsov, V.E. Kataev, O.V. Andreeva, D.V. Beskrovniy, G.I. Kovylyajeva, G.A. Bakaleynik, I.Yu. Strobykina, A.T. Gubaidullin, I.A. Litvinov. The reception activity of isosteviol isolated from the plant *Stevia rebaudiana Bertoni* // Second International Symposium "Molecular Design and Synthesis of Supramolecular Architectures", 27-31 August. - 2002. - Kazan. P. 20.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (гранты 01-03-32188; 01-03-32190, 02-03-32280), Российско-Американской Программы BRNE "Фундаментальные исследования и высшее образование" (грант REC-007), фонда НИОКР Академии наук Республики Татарстан (грант 07-7.4-39), Комплексной программы научных исследований РАН "Новые принципы и методы создания направленного синтеза веществ с заданными свойствами".

